

vidéo

son

images

diaporama

animation

Henri-Jean Aubin *

Amine Benyamina

Laurent Karila

Amandine

Luquiens

Michel Reynaud

Stratégies actuelles de prise en charge des troubles de l'alcoolisation

Malgré une perception souvent pessimiste, la prise en charge des troubles liés à l'alcool est le plus souvent couronnée de succès. Environ 50 à 60 % des patients sont significativement améliorés 1 an après un traitement,¹ et un tel changement a le plus souvent une bonne stabilité sur une période de 3 à 5 ans.²

Bien que tous les patients soient susceptibles de s'améliorer, certains semblent avoir plus de chances de s'en sortir ; sans surprise, il s'agit des patients ayant les problèmes d'alcool les moins sévères, bénéficiant des traitements les plus intensifs, ayant le moins d'atteinte cognitive (attention, mémoire, raisonnement...), les plus confiants dans leur capacité de progresser, ou ayant le moins de comorbidités psychiatriques.

Pour la plupart des cliniciens, l'objectif principal du traitement est d'amener le patient vers l'abstinence complète d'alcool. Cependant, certains acceptent d'accompagner leurs patients vers une cible moins exigeante (v. encadré).

Les approches psychothérapiques actuellement les plus courantes et les mieux validées sont les interventions brèves, l'entretien motivationnel et les thérapies cognitivo-comportementales.³ Plus rarement, des approches systémiques ou psychodynamiques sont proposées. Les approches centrées sur le patient favorisent le choix laissé au patient de viser l'abstinence ou une réduction substantielle de la consommation. Le plus souvent, l'abstinence va être la cible finalement choisie par les patients les plus dépendants.

Interventions brèves

Elles s'adressent, en règle générale, aux patients ayant des troubles peu sévères, mais peuvent dans tous les cas constituer une première étape de la prise en charge, qui peut déboucher en cas d'échec sur un traitement intensif, notamment dans un centre spécialisé.⁴

La première étape est naturellement celle du repérage, directement dans le cadre de l'échange avec le patient, mais également avec des outils comme des autoquestionnaires (AUDIT, CAGE p. ex. [v. pages 1370, 1371]) et des mesures biologiques

Ce qui est nouveau

Centrer la démarche thérapeutique sur le patient.

Accepter, au moins dans un premier temps, une cible moins exigeante que l'abstinence.

Le système de soins en addictologie est organisé en trois niveaux.

* Hôpital Paul Brousse, addictologie, 94804 Villejuif Cedex
henri-jean.aubin@pbr.aphp.fr



Que faire face à un patient qui n'est pas prêt pour l'abstinence ?

La conférence de consensus de 2001 sur les modalités d'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage a considéré que l'abstinence est un élément incontournable du traitement, tout en reconnaissant que l'objectif du soin demeure le mieux-être du sujet dans une meilleure insertion familiale, professionnelle et sociale. Pour autant, les données objectives montrent qu'une partie substantielle des sujets alcoolodépendants refusent tout projet thérapeutique visant l'abstinence. L'affichage par les thérapeutes et les centres de soins de cette condition thérapeutique exclut de fait du système de soins une bonne partie des personnes en souffrance avec l'alcool.

Le double jeu de l'alcool¹

L'éthanol se distingue des autres substances d'abus par un effet opposé sur la santé en fonction de la dose. En effet, la consommation de doses modérées d'alcool a un effet protecteur sur le plan coronarien à des doses inférieures à 70 g/j. Cet effet est inversé au-delà. C'est la

fameuse courbe en J, montrant que les personnes abstinentes de l'alcool ont un risque plus élevé que les consommateurs modérés. D'un autre côté, l'alcool est nocif sur le risque oncologique et hépatique dès la prise de faibles doses. Finalement, si on prend un indicateur comme la mortalité, susceptible d'intégrer les effets relatifs de la consommation d'alcool dans l'ensemble des pathologies, on continue à percevoir une courbe en J, avec un risque réduit à 10 g/j par rapport à l'abstinence, mais qui augmente au-delà. On a donc ici une situation très différente du tabac, où toute consommation, même indirecte, est nocive.

Stabilité de la rémission après dépendance à l'alcool

La rémission complète de l'alcoolodépendance est définie par la disparition de toute manifestation d'abus ou de dépendance pendant une période d'au moins 1 an. Les études en population générale montrent que, bien que l'abstinence soit incontestablement la modalité de rémission la plus stable, une proportion

substantielle de personnes alcoolodépendantes se stabilisent dans leur rémission tout en consommant de l'alcool. Sans surprise, le taux de stabilité de la rémission diminue quand la consommation d'alcool augmente à des niveaux excessifs (dépassant 4 verres/j chez l'homme et 3 verres/j chez la femme dans les recommandations américaines). La stabilité de la rémission est réduite chez les personnes ayant eu recours au système de soins pour leur problème d'alcool, dont l'atteinte est en règle générale plus sévère.² Dans notre centre, accueillant des patients souffrant d'alcoolodépendance sévère, nous avons également pu observer des rémissions stables hors abstinence.

Ainsi, bien que l'abstinence offre la meilleure stabilité de rémission, les données objectives montrent qu'une personne alcoolodépendante n'est pas nécessairement condamnée à l'échec si elle s'engage dans une voie alternative de réduction de la consommation.³ Pourtant, dans une enquête récente menée auprès des membres de la Société française d'alcoologie, la moitié des

(gammaglutamyltransférases [GGT], carbohydre déficiente transferrine [CDT], volume globulaire moyen [VGM], transaminases). Les autres étapes, directement inspirées des thérapies motivationnelles centrées sur le patient, sont résumées par l'acronyme anglophone FRAMES :

- *Feed-back*, restitution au patient de l'information relative à la fréquence et à la quantité de sa consommation d'alcool ;
- *Responsability*, la responsabilité du changement de comportement appartient exclusivement au patient, et notamment pas au thérapeute ; en d'autres termes, nous sommes dans une approche centrée sur le patient, et c'est à lui de prendre les décisions ;
- *Advice*, un conseil de modération est clairement donné au patient ; c'est à lui de prendre les décisions, mais c'est au médecin de donner un éclairage médical et des conseils ;
- *Menu*, un choix ou menu offrant différentes options relatives à la quantité, au délai et au rythme de la consommation d'alcool est donné au patient ;

– *Empathy*, le thérapeute fait preuve d'empathie, il évite la condescendance, les jugements de valeur et valorise les efforts et les acquis du patient ;

– *Self-efficacy*, le patient est le chef d'orchestre de son traitement, donc le succès lui revient entièrement ; il s'agit pour le thérapeute d'augmenter à chaque fois que c'est possible le niveau de confiance du patient en sa capacité à opérer et stabiliser le changement de consommation.

L'intervention brève reste aujourd'hui la réponse thérapeutique validée au problème du *binge drinking* rencontré chez les jeunes. Il s'agit du comportement de recherche d'ivresse, le plus souvent entre pairs les soirs de fin de semaine. Environ la moitié des jeunes disent avoir bu plus de 5 verres en au moins une occasion au cours du dernier mois, et près de 2,5 % déclarent l'avoir fait au moins 10 fois. Ce comportement semble typique des étudiants, qui organisent souvent des soirées autour d'une telle activité. Bien que les antagonistes opiacés puissent avoir un effet intéressant pour réduire l'importance de la consommation d'alcool au

alcoologues rejetaient l'idée qu'on puisse s'engager sur un objectif de consommation contrôlée avec un patient alcoolodépendant. Une étude britannique ⁴ récente a montré que, de leur côté, la moitié des patients alcoologues se présentant dans les centres de soins pour leur problème d'alcool ne souhaitent pas s'engager dans l'abstinence, mais attendent de leur thérapeute une aide pour réduire leur consommation.

Qui est le patron ? ⁵

Quand on laisse le choix de l'objectif – abstinence ou consommation contrôlée – aux patients, on s'aperçoit qu'ils choisissent d'autant plus fréquemment l'abstinence qu'ils ont, d'une part, un problème sévère avec l'alcool, et qu'ils croient, d'autre part en leur totale incapacité à contrôler leur consommation. On observe également une meilleure adhésion au traitement quand le choix de l'objectif est laissé au patient. Depuis la fin des années 1990 ⁶ se produit un glissement culturel chez les thérapeutes alcoologues, à la faveur de la dissémination des formations à l'entretien motivationnel, qui reprend les grandes propositions de Carl Rogers sur l'empathie et le traitement centré sur la personne. Nous glissons ainsi d'une approche paternaliste – le médecin est l'expert, le prescripteur, et tâche de convaincre son patient –

à une approche responsabilisatrice, favorisant l'autodétermination.

Comment s'y prendre ?

Si le thérapeute adopte un style d'entretien inspiré par FRAMES, il prend soin de renforcer le sentiment de responsabilité et de confiance du patient dans une approche empathique. Il lui permet de discuter les différentes options concernant les objectifs de consommation : abstinence complète, abstinence temporaire, réduction de la consommation selon différentes modalités. Si le patient rejette toute stratégie impliquant l'abstinence, il est bon de lui proposer de faire un automonitoring de sa consommation sur la période la plus longue possible, monitoring qui peut être une base de discussion régulière avec son thérapeute. Ce simple regard permanent sur sa propre consommation est susceptible à lui seul de modifier substantiellement la consommation. Le thérapeute doit également négocier des cibles de consommation à atteindre : combien de verres, à quelle fréquence, dans quelles circonstances ? Ces cibles doivent être consignées par écrit dans le dossier médical et régulièrement évaluées. Le thérapeute peut également aider son patient à trouver des astuces simples pour gérer ou éviter les situations à plus haut risque de dérapage. L'expérience clinique montre qu'à la suite d'une

telle stratégie centrée sur la personne, certains patients vont rapidement réviser leur position sur l'objectif du traitement : s'ils observent qu'ils ont effectivement perdu la possibilité de contrôler leur consommation, ils vont demander à leur thérapeute de passer au plan B, et de les aider à obtenir l'abstinence alcoolique. •

RÉFÉRENCES

1. Adamson SJ, Heather N, Morton V, Raistrick D. Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: II. Treatment outcomes. *Alcohol Alcohol* 2010;45:136-42.
2. Dawson DA, Goldstein RB, Grant BF. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from DSM-IV alcohol dependence: A 3-Year follow-up. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:2036-45.
3. Aubin HJ. L'abstinence à tout prix? *Alcoologie et Addictologie* 2000;4:279-80.
4. Luquiens A, Reynaud M, Aubin HJ. Is controlled drinking an acceptable goal in the treatment of alcohol dependence? A survey of French alcohol specialists. *Alcohol* 2011;46:586-91.
5. Heather N, Adamson SJ, Raistrick D, Slegg GP. Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: I. Baseline differences between abstinence and non-abstinence groups. *Alcohol* 2010;45:128-35.
6. Sobell MB, Sobell LC. Controlled drinking after 25 years: how important was the great debate? *Addiction* 1995;90:1149-53.

cours d'un *binge drinking*, ce traitement n'a pas sa place chez des jeunes qui recherchent justement l'ivresse, sans entrave, notamment pharmacologique.

Pharmacothérapie

Les traitements médicamenteux ayant aujourd'hui une indication dans le traitement de l'alcoolodépendance s'intègrent essentiellement dans une stratégie d'abstinence. ⁵ Dans ce cadre, le traitement médicamenteux est actuellement conçu en deux phases : le traitement du syndrome de sevrage, puis la prévention de la rechute ou l'aide au maintien de l'abstinence. ⁶ Ce traitement est associé à une supplémentation vitaminique.

Syndrome de sevrage

Le traitement du syndrome de sevrage ne concerne que les patients qui ont des signes de sevrage, soit environ la moitié des personnes alcoolodépendantes : tremblements des extrémités,

sueurs, nausées ou vomissements, hyperactivité végétative, anxiété, agitation, insomnie, et parfois crises convulsives de type grand mal ou hallucinations de type onirique. Il n'y a donc pas lieu d'instaurer systématiquement ce type de traitement en cas de sevrage, que ce dernier soit médicalisé ou non.

Chez les patients développant des signes de sevrage, le traitement de première intention est constitué par les tranquillisants de type benzodiazépines. Il est recommandé d'utiliser préférentiellement des benzodiazépines à demi-vie longue, type diazépam, qui réduisent le risque de crises convulsives parfois observées avec les médicaments à demi-vie plus courte. Après une dose d'attaque qui dépend de la tolérance développée par le patient, la dose est progressivement mais rapidement réduite en quelques jours. Le syndrome de sevrage se résolvant le plus souvent naturellement en moins d'une semaine, il n'y a pas lieu de traiter plus de quelques jours, à moins d'une dépendance aux benzodiazépines associée ou d'une comorbidité anxieuse majeure, qui conduisent alors à prolonger un peu le traitement.



D'autres classes pharmacologiques ont également montré une efficacité dans le traitement du syndrome de sevrage : les agonistes des récepteurs de type B de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA-B), les anticonvulsivants, les bêtabloquants et certains neuroleptiques (mais ces deux dernières classes ne permettent pas de prévenir les crises convulsives). Tout patient ayant déjà eu des complications du sevrage (crises convulsives et *delirium tremens*) doivent faire l'objet d'une attention particulière lors d'un nouveau sevrage, qui doit alors être conduit en milieu hospitalier.

Prévention de la rechute

La deuxième phase du traitement pharmacologique a pour objectif la prévention de la rechute ou le maintien de l'abstinence.⁷ Il s'agit là d'un traitement prolongé, de quelques mois à 1 an. Trois classes thérapeutiques ont actuellement cette indication : les antagonistes des récepteurs opioïdes, actuellement représentés par la naltrexone (Revia), les modulateurs des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) [acamprosate, Aotal], et les inhibiteurs de l'acétaldéhyde déshydrogénase (disulfirame, Esperal).^{8,9}

La **naltrexone** a montré une efficacité certaine dans la prévention de la rechute, définie en l'occurrence par tout épisode de consommation excédant 4 verres chez l'homme ou 3 verres chez la femme.¹⁰ En revanche, ce médicament ne semble pas avoir d'efficacité dans le maintien d'une abstinence stricte. Il prévient donc le dérapage en cas de consommation accidentelle. Le profil de tolérance de cette classe thérapeutique est correct. Elle a néanmoins deux contre-indications potentiellement problématiques chez les patients alcoolodépendants : l'insuffisance hépatocellulaire marquée, et la prise d'un traitement opiacé, notamment un traitement de substitution. En revanche, le blocage des récepteurs opiacés par la naltrexone peut être une option thérapeutique dans le traitement de la dépendance aux opiacés ; ce médicament peut donc avoir sa place dans le traitement d'une comorbidité alcool-opiacés. La dose habituelle est de un comprimé de 50 mg par jour.

POUR LA PRATIQUE

- ▶▶ Le repérage d'un trouble lié à l'alcool se fait facilement avec des autoquestionnaires : AUDIT ou FACE.
- ▶▶ Le repérage s'appuie également sur des dosages biologiques : GGT, CDT, VGM, transaminases.
- ▶▶ La décision de changement revient au patient, mais c'est au médecin de donner un éclairage et des conseils.
- ▶▶ Offrir plusieurs alternatives permet d'augmenter la motivation au changement en renforçant le sentiment de responsabilité du patient.
- ▶▶ Les benzodiazépines en traitement court *per os* sont le traitement de référence du syndrome de sevrage.

En fonction de la tolérance et de l'efficacité, on peut adapter la dose de 25 mg/j (notamment lors des tout premiers jours de traitement) à 100 mg/j. Une forme retard à une injection intramusculaire mensuelle est commercialisée dans d'autres pays.

L'**acamprosate**, contrairement à la naltrexone, a une efficacité avérée dans le maintien d'une abstinence stricte, mais peu d'effets pour prévenir un dérapage en cas de consommation accidentelle.¹¹ C'est la consommation accidentelle qui est prévenue par ce traitement, qui s'adresse essentiellement aux patients visant une abstinence stricte. La dose habituelle est de 2 comprimés 3 fois par jour, à diminuer à 4 comprimés par jour en cas de poids inférieur à 60 kg. Le profil de tolérance de l'acamprosate est excellent, avec comme seul effet secondaire assez fréquent une diarrhée, qui cède dès qu'on baisse la dose. La seule contre-indication est l'insuffisance rénale, rare chez les patients alcoolodépendants.

Le **disulfirame** est à réserver strictement aux patients visant l'abstinence. La prise d'alcool chez les patients traités par disulfirame provoque rapidement des symptômes aversifs : rougeur, chaleur, tachycardie, hypotension artérielle, sensation de malaise intense, anxiété, nausées, voire vomissements. C'est la menace de l'effet aversif qui constitue le principe de cette stratégie thérapeutique, consentie par le patient, qui peut trouver là une façon efficace de se protéger contre son désir compulsif de boire. Ce traitement semble particulièrement efficace quand le thérapeute peut organiser une supervision de l'observance thérapeutique.¹² Le superviseur peut être le centre de soins (dans ce cas, seules quelques prises hebdomadaires sont supervisées, ce qui est généralement suffisant) ou le plus souvent le conjoint. Cette supervision par un proche nécessite la mise au point d'un contrat veillant bien à mettre en valeur la responsabilité et la libre décision du patient, qui peut à tout moment se retirer du contrat. À ce moment, le superviseur a pour mission de prévenir le prescripteur. Il s'agit donc d'un contrat tripartite, impliquant le patient, le superviseur et le prescripteur.

Vitamines

L'indication de la supplémentation vitaminique a fait l'objet de très peu d'études. Il existe cependant un consensus sur l'intérêt d'administrer de la thiamine (vitamine B1), dont la carence prolongée est fréquente chez les patients alcoolodépendants. Cette carence est à la fois due à un défaut d'apport et à une malabsorption causée par l'alcool. La carence en thiamine peut avoir des conséquences neurologiques : polyneuropathie périphérique et syndrome de Gayet-Wernicke. Il n'existe en revanche aucun consensus sur la dose ou la durée du traitement. Par exemple, dans une mise au point dans le *Lancet*,¹³ l'auteur propose la dose de 10 mg/j, très éloignée du plus petit dosage administrable *per os* en France (250 mg). En cas de syndrome de Gayet-Wernicke, il est recommandé de passer en traitement parentéral et d'augmenter la dose à 500, voire 1 000 mg/j.

Traitement résidentiel

La couverture du territoire national en structures résidentielles s'est notablement améliorée ces dernières années.

Structures

Le système de soins résidentiel français est organisé en trois niveaux :

– *niveau 1*, sevrage simple, sans prise en charge psychosociale intensive ; il s'agit de séjours d'une durée approximative d'une semaine, permettant un sevrage médicalisé, un bilan somatique et une mise à l'abri temporaire de l'environnement habituel du patient ;

– *niveau 2*, sevrage complexe ; les structures de niveau 2 ont des équipes thérapeutiques permettant des soins médico-psycho-sociaux plus spécialisés, avec, outre des médecins, des psychologues, des ergothérapeutes, des éducateurs, des assistants socio-éducatifs, des animateurs sportifs... Les séjours sont souvent plus longs, de quelques semaines à quelques mois, selon leur équipement en lits de médecine, de chirurgie, et d'obstétrique, ou de soins de suite et de réadaptation (SSR). Certaines structures SSR sont appelées postcure ; elles s'adressent préférentiellement à des patients sortant de « cure », terme désuet désignant l'hospitalisation pour sevrage. Ces postcures proposent des programmes de réhabilitation intensifs d'une durée de 1 à 3 mois. Les structures de niveau 2 sont également parfois équipées d'unités d'hospitalisation de jour, permettant une prise en charge intensive dans la durée, tout en gardant le bénéfice du maintien du patient dans la réalité de son environnement social habituel ;

– *les structures de niveau 3* sont à peu près identiques à celles du niveau 2, mais ont en plus des missions d'enseignement et de recherche ; ce sont des centres de référence régionaux.

Il faut ajouter à ce système la possibilité d'avoir recours à l'hospitalisation en psychiatrie, notamment en clinique.

Indications

Les indications d'une hospitalisation sont variables.¹⁴ Tout antécédent de crise convulsive ou de *delirium tremens* doit orienter la prise en charge vers un sevrage résidentiel. Le recours à l'hospitalisation est également souhaitable en cas de grande fragilité somatique, de détresse psychologique, ou d'environnement social délétère. Une autre indication est bien entendu l'échec répété de la prise en charge ambulatoire. •

H.-J. Aubin déclare avoir participé au cours des trois dernières années à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activités de conseil, conférences, colloques) pour les entreprises Pfizer, McNeil, D&A Pharma, Lundbeck et Merck-Lipha. A. Benyamina déclare avoir participé au cours des trois dernières années à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activités de conseil, conférences, colloques) pour les entreprises BMS, Lundbeck, Reckitt Benckiser, et Euthérapie.

L. Karila déclare avoir participé au cours des trois dernières années à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activités de conseil, conférences, colloques) pour les entreprises BMS, Sanofi Aventis, Gilead.

A. Luquiers a été employée chez Eli Lilly and Company en 2009.

M. Reynaud déclare avoir participé au cours des trois dernières années à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activités de conseil, conférences, colloques) pour les entreprises Reckitt Benckiser, D&A Pharma, Lundbeck, Merck-Lipha et Euthérapie.

SUMMARY Current strategies for treatment of alcohol problems

Amongst validated psychological treatments, brief intervention appears to be the best suited for primary care. It aims at increasing motivation for change after a screening for an alcohol use disorder. The first therapeutic step for an alcohol-dependent patient aiming at abstinence is alcohol detoxification. At this stage, benzodiazepines should be briefly prescribed if the patient manifests clinically significant withdrawal symptoms. The next step is relapse prevention, for which only three medications are currently validated in France, acamprosate, naltrexone, and disulfiram.

RÉSUMÉ Stratégies actuelles de prise en charge des troubles de l'alcoolisation

Parmi les approches psychologiques ayant montré leur efficacité, l'intervention brève est particulièrement adaptée à la prise en charge en médecine générale. Elle vise à accroître la motivation au changement des patients après le repérage d'une consommation excessive d'alcool. Pour un patient alcoolodépendant désirant s'engager vers l'abstinence, le traitement pharmacologique est d'abord constitué d'une période, brève, de sevrage, à l'aide de benzodiazépines en cas de syndrome de sevrage cliniquement significatif. Il est ensuite représenté par la prévention de la rechute, pour laquelle il n'existe toujours que trois médicaments validés, l'acamprosate, la naltrexone et le disulfirame.

RÉFÉRENCES

1. Aubin HJ. L'abstinence à tout prix ? Alcoologie et Addictologie 2000;4:279-80.
2. Dawson DA, Goldstein RB, Grant BF. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from DSM-IV alcohol dependence: A 3-Year follow-up. Alcoholism Clinical and Experimental Research 2007;31:2036-45.
3. Aubin HJ. Articulation des stratégies thérapeutiques des conduites addictives. Alcoologie et Addictologie 2007;29:417-22.
4. Batel P, Michaud P. Boire de l'alcool à risque ou des problèmes et des interventions brèves. Gastroenterol Clin Biol 2002;26:B158-62.
5. Miller G. Psychopharmacology. Tackling alcoholism with drugs. Science 2008;320:168-70.
6. Ross S, Peselow E. Pharmacotherapy of addictive disorders. Clin Neuropharmacol 2009;32:277-89.
7. Spanagel R, Kiefer F. Drugs for relapse prevention of alcoholism: ten years of progress. Trends Pharmacol Sci 2008;29:109-15.
8. Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. Am J Psychiatry 2010;167:630-9.
9. Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: Scientific basis and clinical findings. Biochem Pharmacol 2008;75:34-56.
10. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev 2010;12:CD001867.
11. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leher P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev 2010;9:CD004332.
12. Jorgensen CH, Pedersen B, Tonnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. Res Clin Exp Alcohol 2011;35:1749-58.
13. Schuckit MA. Alcohol-use disorders. Lancet 2009;373:492-501.
14. Karila L, Belkacem A, Aubin HJ, et al. Addictions et conduites dopantes (partie 2) – Alcool, psychoactifs et substances illicites. Rev Prat 2008;58:1131-40.